

Aus der Universitätskinderklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. G. Fanconi)
Arbeit unter Leitung von Dr. med. A. Prader

Nephrosesyndrom und Körperwachstum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität
ZÜRICH

vorgelegt von
HERBERT BAUER
von U. S. A.

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. G. Fanconi

Zürich 1954
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



Erschienen in den «Helvetica Paediatrica Acta» Vol. 9, 1954, Fasc. 2

Fast jedes schwere chronische Nierenleiden, das in der Kindheit beginnt, führt zu einer Hemmung des Körperlängenwachstums (6, 7, 8). In den ausgesprochenen Fällen spricht man von «renalem Zwergwuchs». Während bei zahlreichen Nierenerkrankungen die Wachstumshemmung in eindrucklicher Weise beschrieben ist, existieren sozusagen keine Untersuchungen über die Beeinflussung des Wachstums durch das Nephrosesyndrom. Nur *Barness* u. Mitarb. (3) erwähnen kurz, daß das Wachstum während der Krankheitsphase beeinträchtigt sei.

Jede Definition des Nephrosesyndroms weist gewisse Schwächen auf, solange die Ätiologie und die Pathogenese nicht voll ergründet sind. Während sich das Syndrom in den weitaus meisten Fällen als ein scheinbar selbständiges Krankheitsbild entwickelt, stimmen die meisten Autoren darin überein, daß die Krankheit auch in Verbindung oder als Folge einer andern Krankheit oder Noxe auftreten kann (1, 2, 4, 14, 15). In der vorliegenden Arbeit ist das Nephrosesyndrom als selbständiges Krankheitsbild mit den obligaten Symptomen: 1. Ödeme, 2. Proteinurie, 3. Hypoproteinämie, 4. Hypoalbuminämie, 5. Hyperlipämie, und den fakultativen Symptomen: 1. Mikrohämaturie, 2. Hypertension, 3. verminderte Nierenfunktion, aufgefaßt (5, 11).

Patienten und Methodik

Ursprünglich liegen dieser Untersuchung 65 Krankengeschichten von Kindern, die zwischen 1935 und April 1953 unter der Diagnose Nephrosesyndrom hospitalisiert

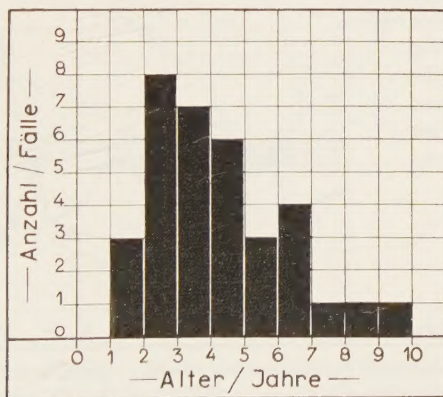


Abb. 1. Altersverteilung der untersuchten 34 Fälle mit Nephrosesyndrom.

waren, zugrunde. 31 Fälle, bei denen außer dem Nephrosesyndrom andere Ursachen für Wachstumsstörungen angenommen werden können, oder bei denen die Beobachtungszeit zu kurz ist, wurden ausgeschieden. Die Altersverteilung der 34 verwerteten Fälle zeigt eine Häufung der Erkrankung zwischen dem zweiten und vierten Jahr (Abb. 1).

Die Wachstumskurven (Abb. 2-5) wurden durch die monatliche Messung der Kinder während des Spitalaufenthaltes und bei den poliklinischen Nachkontrollen gewonnen. Dargestellt ist die Länge (Abb. 2) oder das aus den Tabellen des Children's Medical Center in Boston ermittelte Längenalter (= das der Körperlänge normalerweise entsprechende Durchschnittsalter) in Prozenten des jeweiligen chronologischen Alters (Abb. 3-5). Als Beginn der Krankheit wurde der Zeitpunkt angenommen, an

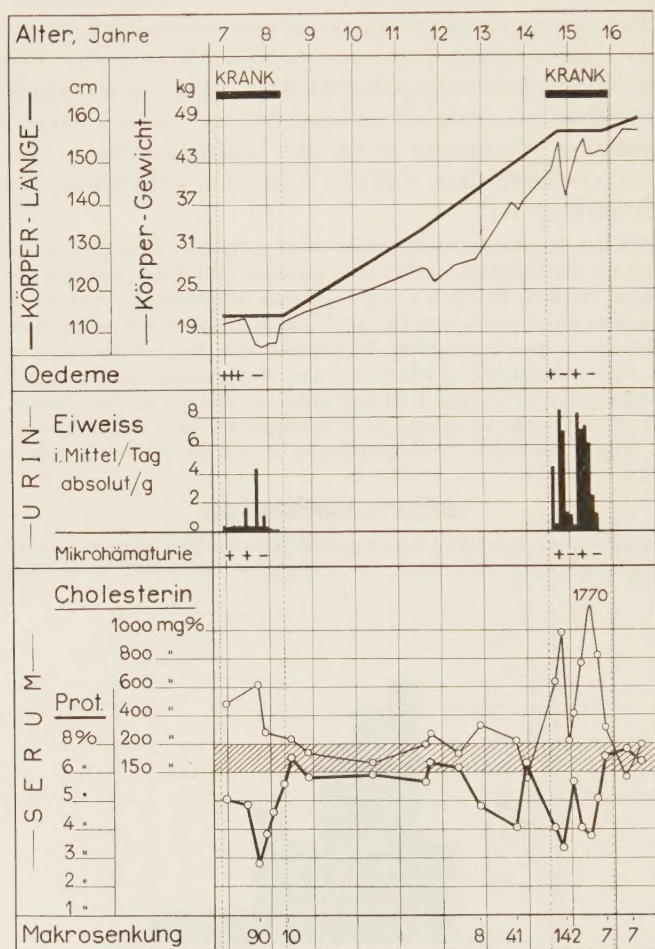


Abb. 2. Nephrosesyndrom bei einem Knaben (J.-Nr. 7131/41), der zweimal einen über einjährigen Krankheitsschub durchmacht. Während der Krankheitsdauer steht das Wachstum beide Male still, vor und nach der Erkrankung ist es normal.

Tabelle 1
Eiweiß- und Kalorienzufuhr pro m² Körperoberfläche

J.-Nr.	Alter	Eiweiß g/m ²	Kal./m ²
8104/52	1 ⁹ / ₁₂ J.	64,5	2130
7124/48	3 ³ / ₁₂ J.	41,2	1540
1108/38	4 ² / ₁₂ J.	81,2	2260
9073/46	8 ⁷ / ₁₂ J.	44,8	1980
2010/39	2 ³ / ₁₂ J.	42,3	1754
5362/35	3 ⁴ / ₁₂ J.	44,5	1850
8677/37	2 ¹⁰ / ₁₂ J.	32,2	1455
5409/51	4 ⁵ / ₁₂ J.	65	1840
4038/47	3 ⁵ / ₁₂ J.	126	1780
	Normalbedarf	45	1750

welchem nach den anamnestischen Angaben erstmals Ödeme beobachtet wurden. Als Ende der Krankheit wurde der Zeitpunkt angenommen, an welchem neben der klinischen Heilung auch die monatlich bestimmten Serumwerte für Gesamteiweiß,

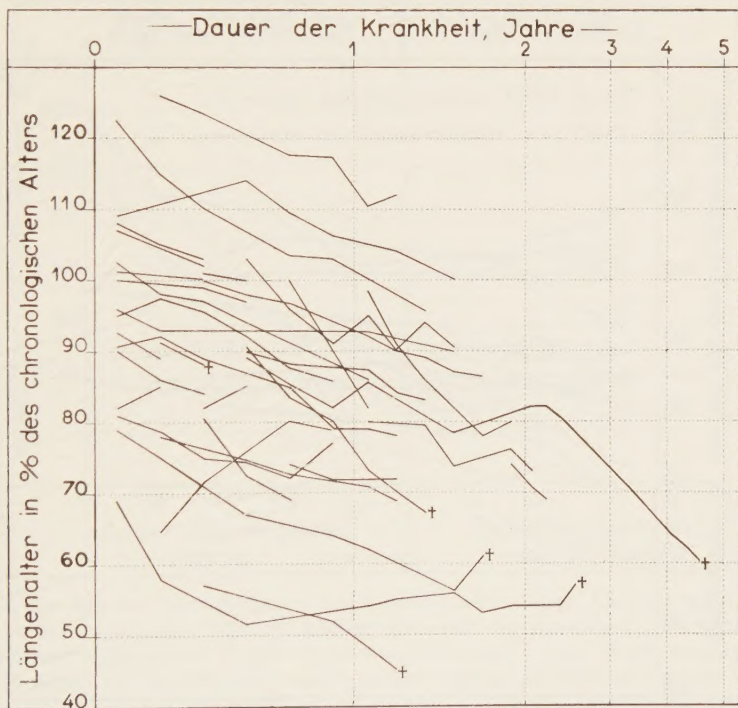


Abb. 3. Der Verlauf des Längenalters (in Prozent des chronologischen Alters) während der Krankheit bei 34 Patienten. Je länger die Krankheit dauert, um so stärker sinkt das Längenalter, d. h. es besteht eine deutliche Wachstumshemmung.

Albumin und Cholesterin normalisiert waren (Eiweiß 5–7 g%, Albumin 3–5 g%, Cholesterin unter 290 mg%).

Die Therapie bestand in salzarmer, kalorienreicher (Tab. 1), fettarmer, eiweißreicher (Tab. 1), kohlenhydratreicher Kost, nebst reichlicher Zufuhr von Obst und Fruchtsäften, ferner in oraler und parenteraler Zufuhr von Vitamin A, D und B und in wechselnden Kuren von Plasmatransfusionen, Natriumbicarbonat, Thyreoidin, Sulfonamiden, Antibiotica und in neuester Zeit ACTH. Tabelle 1 zeigt an Hand von Stichproben die Zufuhr von Eiweiß und Kalorien.

Resultate

Abb. 2 zeigt als typisches Einzelbeispiel den Verlauf der Krankheit und des Wachstums bei einem Knaben (J.-Nr. 7131/41), der mit $6^{11}/_{12}$ Jahren, nach 4monatiger Krankheit, erstmals ins Spital aufgenommen wird. Während der über einjährigen Krankheitsdauer wächst der Patient überhaupt nicht. Nach der Besserung der klinischen und chemischen Symptome setzt das Wachstum wieder ein und bleibt, solange der Knabe, abgesehen von flüchtigen Episoden, gesund ist, normal. Mit $14^{11}/_{12}$ Jahren muß der Patient

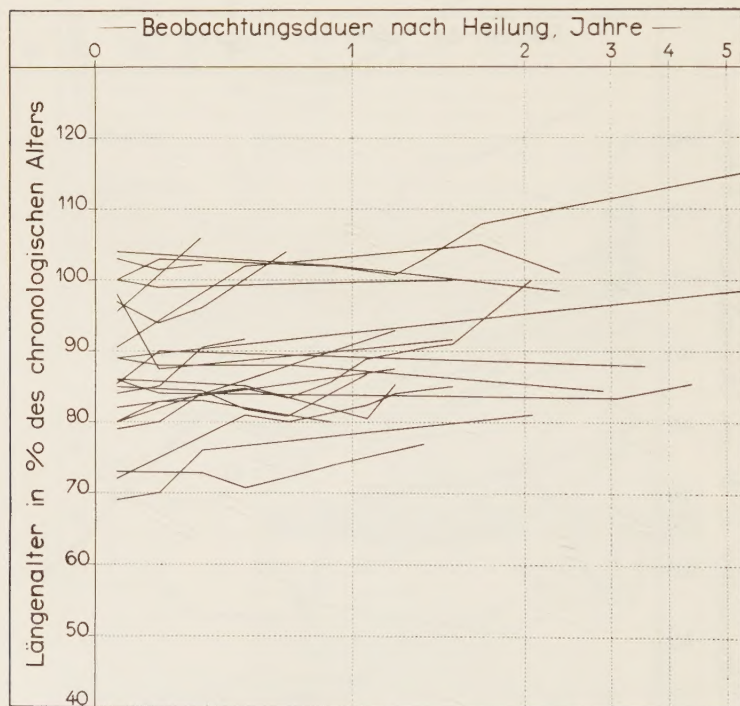


Abb. 4. Der Verlauf des Längenalters (in Prozent des chronologischen Alters) nach der Krankheit bei 22 Patienten. Das allmählich wieder ansteigende Längenalter zeigt das beschleunigte Wachstum.

wegen eines schweren Recidives erneut hospitalisiert werden. Das Wachstum bleibt wiederum während der Dauer der Krankheit stehen und wird erst nach der Heilung wieder normal.

Die bei diesem Beispiel besonders deutliche Wachstumshemmung während der Krankheitsdauer ist bei fast allen Patienten feststellbar. Ein Überblick über den Verlauf des Längenalters (in Prozent des chronologischen Alters) während der Krankheit (Abb. 3 und 5) zeigt, daß bei Beginn der Erkrankung das prozentuale Längenalter mit einem Mittelwert von 96,7% normal ist und daß es mit zunehmender Krankheitsdauer immer stärker absinkt. Nach einjähriger Krankheit beträgt es im Mittel noch 82,8% und nach zweijähriger Krankheit noch 70,5%. Die niedrigsten Werte, das heißt die stärkste Wachstumshemmung findet man bei den Patienten, die später ad exitum kommen. Merkwürdigerweise ist bei diesen Patienten zum Teil schon der Ausgangswert auffallend niedrig, was vielleicht auf eine schon sehr lange bestehende, aber nicht erkannte Erkrankung hindeutet.

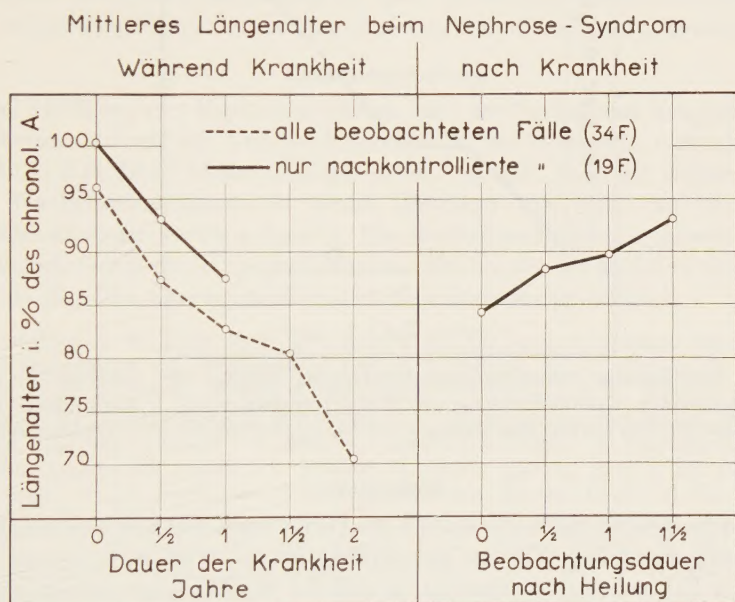


Abb. 5. Das aus den Abbildungen 3 und 4 gewonnene mittlere Längenalter (in Prozent des chronologischen Alters) während und nach der Krankheit. Der Abfall des Längenalters während der Krankheit ist doppelt so steil wie der Wiederanstieg nach der Krankheit. (In der Mittelkurve der nachkontrollierten Fälle sind wegen zu wenig Daten 3 Fälle weniger enthalten als in Abb. 4. Während der Krankheit ist das mittlere Längenalter aller Fälle tiefer als das mittlere Längenalter der nachkontrollierten Fälle, da in der ersten Gruppe neben andern nicht nachkontrollierten Fällen auch die verstorbenen Fälle mit eingerechnet sind.)

Nach Heilung des Nephrosesyndroms ist das Wachstum bei allen Fällen, die nachkontrolliert werden konnten, nicht nur wieder normal, sondern sogar beschleunigt. Die Beschleunigung äußert sich in einem allmählichen Wiederanstiegen des prozentualen Längenalters (Abb. 4 und 5). Vergleicht man den Verlauf des mittleren prozentualen Längenalters während und nach der Krankheit bei den gleichen Patienten, das heißt nur bei den nachkontrollierten Fällen, so ergibt sich während des ersten Krankheitsjahres ein Abfall von 12% und während des ersten Jahres nach der Krankheit ein Anstieg von 6% (Abb. 5). Mit anderen Worten wird der infolge der Krankheit eingetretene Wachstumsrückstand nach der Heilung in einem etwa der doppelten Krankheitsdauer entsprechenden Zeitraum wieder aufgeholt. In Abb. 6 sind diese Verhältnisse in einem übersichtlichen Schema dargestellt.

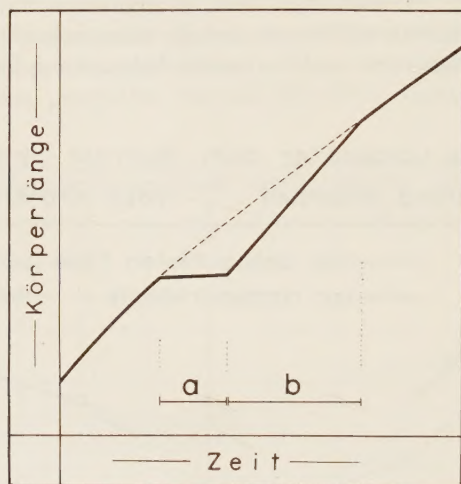


Abb. 6. Schematische Darstellung des Wachstumsverlaufes vor, während und nach der Krankheit. a Krankheitsphase mit Wachstumshemmung, b Aufholphase nach der Krankheit. Die Aufholphase dauert etwa doppelt so lang wie die Krankheitsphase.

Diskussion

Zusammengefaßt besteht während der Dauer der Krankheit eine deutliche Wachstumshemmung. Vor der Erkrankung ist das Wachstum normal und nach der Erkrankung beschleunigt, so daß der Wachstumsrückstand wieder aufgeholt wird. Diese Befunde bestätigen die kurze Angabe von *Barness* u. Mitarb. (3).

Die Voraussetzungen für ein normales Wachstum sind (8): a) genügend Aufbaumaterial (vor allem Kalorien und Eiweiß); b) normale neurohormonale Regulation; c) normaler Stoffwechsel (Assimilation, Transport, Umbau, Ausscheidung) und d) normale Wachstumspotenz des Endorgans (Protoplasma, Knochen).

Tabelle 1 zeigt, daß die wichtigste Voraussetzung für ein genügendes Wachstum, die ausreichende Zufuhr von Kalorien und Eiweiß, für die vorliegenden Fälle erfüllt ist. Ebenso kann ein Vitaminmangel ausgeschlossen werden. Für eine Störung der neurohormonalen Regulation besteht beim Nephrosesyndrom kein sicherer Anhaltspunkt, obschon eine vorübergehende funktionelle Hypophyseninsuffizienz mit entsprechender Verlangsamung des Wachstums (13) denkbar wäre. Eine primär herabgesetzte Wachstumspotenz des Endorgans kommt bei dem normalen Wachstum vor der Erkrankung und bei dem beschleunigten Wachstum nach der Erkrankung nicht in Frage. Es bleibt damit für die Erklärung der vorübergehenden Wachstumshemmung nur eine Stoffwechselstörung übrig. Am stärksten verändert scheint beim Nephrosesyndrom der Eiweißstoffwechsel. Faßbar sind vor allem die Hypoproteinämie und die Hypoaminoacidämie (9, 10, 12). Diese tiefe Aminosäurenkonzentration beruht wohl hauptsächlich auf einer mangelhaften Assimilation und einem gestörten Umbau des aufgenommenen Eiweißes. Da für ein normales Wachstum gerade der Eiweißanabolismus von größter Bedeutung ist, stellt die Störung des Eiweißstoffwechsels mit größter Wahrscheinlichkeit die Ursache der Wachstumshemmung dar.

Zusammenfassung

Bei 34 Fällen von Nephrosesyndrom wird der Verlauf des Körperlängenwachstums untersucht. Vor der Krankheit ist das Wachstum normal. Während der Krankheit bleibt es immer stärker zurück. Nach der Heilung wird der Wachstumsrückstand in einem Zeitraum von etwa der doppelten Krankheitsdauer wieder aufgeholt. Die Wachstumshemmung ist sehr wahrscheinlich durch die Hypoproteinämie oder die der Hyperproteinämie zugrunde liegende allgemeine Eiweißstoffwechselstörung bedingt.

1. *Atchley, D. W., Cesil, R. L., und Loeb, R. F.*: Textbook of Medicine, 8th edition. W. B. Saunders & Co., Philadelphia 1951. – 2. *Barnett, H. L., Simons, D. J. und Wells, R. E., jr.*: Amer. J. Med. **4**, 760 (1948). – 3. *Barness, L. S., Moll, G. H., und Janeway, C. A.*: Pediatrics **5**, 486 (1950). – 4. *Bloom, W. L., und Seegal, D.*: Ann. intern. Med. **25**, 15 (1946). – 5. *Ellis, A.*: Lancet **1**, 1 (1942). – 6. *Fanconi, G.*: Helv. paediat. Acta **1**, 183 (1945). – 7. *Fanconi, G.*: Helv. paediat. Acta **4**, 359 (1949). – 8. *Fanconi, G., und Prader, A.*: Schweiz. med. Wschr. **83**, 186 (1953). – 9. *Farr, L. E.*: Amer. J. Dis. Child. **59**, 782 (1940). – 10. *Farr, L. E.*: Amer. J. Dis. Child. **1**, 83 (1945). – 11. *Heymann, W., und Alperin, L. J.*: Amer. Practit. **3**, 680 (1949). – 12. *Linneweh, F.*: Dtsch. med. Wschr., April 1951. – 13. *Talbot, N. B., Sobel, E. H., McArthur, J. W., und Crawford, J. D.*: Functional Endocrinology. Harvard University Press, Cambridge Mass. 1952. – 14. *Vallery-Radot, P., Mauric, G., Wolf fromm, R., und Guiot, G.*: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris **58**, 96 (1942). – 15. *White, J. C.*: J. Amer. med. Ass. **139**, 376 (1949).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor *G. Fanconi* für die Überlassung des Themas bestens danken. Besten Dank schulde ich Herrn Dr. *A. Prader* für die Anregung und wertvolle Unterstützung und Herrn *W. Adank* für die Herstellung der graphischen Abbildungen.

Curriculum vitae

Ich wurde am 17. Februar 1928 in Gießen (Deutschland) geboren. 1939 übersiedelte meine Familie nach Syracuse N.Y. in den Vereinigten Staaten. Hier beendete ich die Primar- und Sekundarschule. 1948 graduierte ich an der Universität von Syracuse (Bachelor of Arts degree). Im Frühjahr 1949 habe ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich immatrikuliert. Im Frühjahr 1951 bestand ich das zweite propädeutische Examen.

